

## METHOD FOR MAKING 2-FLUORO-2-DEOXYGLUCOSE

Patent number: JP7507813T

Publication date: 1995-08-31

Inventor:

Applicant:

Classification:




- international: C07H5/02; C07H5/00; (IPC1-7): C07H5/02

- european: C07H5/02C

Application number: JP19940521070T 19940304

Priority number(s): WO1994US02366 19940304; US19930035421  
19930322

Also published as:

 WO9421653 (A1)  
 EP0641350 (A1)  
 EP0641350 (A4)

Report a data error here

Abstract not available for JP7507813T

Abstract of corresponding document: WO9421653

A method is provided for preparing [ $^{18}\text{F}$ ]2-fluoro-2-deoxyglucose with an anion exchange resin by effecting an exchange reaction between an aqueous solution of [ $^{18}\text{F}$ ]fluoride containing an alkali metal carbonate or bicarbonate, such as sodium bicarbonate, and an anion, such as bicarbonate or carbonate, on the anion exchange resin followed by the displacement reaction with 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-O-trifluoromethanesulfonyl- $\beta$ -D-mannopyranose to form the resulting 2-fluoro-2-deoxyglucose tetraacetate. Improved yields of the [ $^{18}\text{F}$ ]2-fluoro-2-deoxyglucose are obtained when the alkali bicarbonate or carbonate is used in the target water.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平7-507813

第3部門第2区分

(43) 公表日 平成7年(1995)8月31日

(51) Int.Cl.\*

C 0 7 H 5/02

識別記号

庁内整理番号

8615-4C

F I

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求(全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平6-521070  
 (86) (22) 出願日 平成6年(1994)3月4日  
 (85) 翻訳文提出日 平成6年(1994)11月22日  
 (86) 国際出願番号 PCT/US94/02366  
 (87) 国際公開番号 WO94/21653  
 (87) 国際公開日 平成6年(1994)9月29日  
 (31) 優先権主張番号 035, 421  
 (32) 優先日 1993年3月22日  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), CA, JP

(71) 出願人 ゼネラル・エレクトリック・カンパニイ  
 アメリカ合衆国、12345、ニューヨーク州、  
 スケネクタディ、リバーロード、1番  
 (72) 発明者 ジョンソン、ブルース・フレッチャー  
 アメリカ合衆国、12302、ニューヨーク州、  
 スコティア、アービング・ロード、36番  
 (72) 発明者 キセレブ、マキシム・ユリービッチ  
 アメリカ合衆国、53186、ウィスコンシン  
 州、ウォークシャ、エス・ウエスト・アヴ  
 ェニュー、エービーティー4、1815番  
 (72) 発明者 ユーリン、ヨハン  
 スエーデン、ウプサラ、エス-752・38、  
 クロウガタン、37番  
 (74) 代理人 弁理士 生沼 徳二

(54) 【発明の名称】 2-フルオロ-2-デオキシグルコースの製造方法

## (57) 【要約】

陰イオン交換樹脂を用いた [ $^{18}\text{F}$ ] 2-フルオロ-2-デオキシグルコースの製造方法が提供される。この方法は、アルカリ金属炭酸塩または重炭酸塩（たとえば、重炭酸ナトリウム）を含有する [ $^{18}\text{F}$ ] フッ化物の水溶液と陰イオン交換樹脂上の陰イオン（たとえば、炭酸または重炭酸アニオン）との間で交換反応を行わせ、次いで1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-O-トリフルオロメタンスルホニル- $\beta$ -D-マンノピラノースによる置換反応を行わせて2-フルオロ-2-デオキシグルコーステトラアセテートを生成させるというものである。この場合、標的水中にアルカリ金属炭酸塩または重炭酸を使用すれば [ $^{18}\text{F}$ ] 2-フルオロ-2-デオキシグルコースの収率の向上が達成される。

## 請求の範囲

- (1)  $[^{18}\text{F}]$  フッ化物イオンと、陰イオン交換樹脂の陰イオン結合部位1マイクロモル当り10～60ナノモルのアルカリ金属炭酸塩または重炭酸塩とを含有する水溶液を使用しながら、 $[^{18}\text{F}]$  フッ化物イオンと前記陰イオン交換樹脂にイオン結合した陰イオンとの間で陰イオン交換反応を行わせ、(1) 1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-O-トリフルオロメタンスルホンル- $\beta$ -D-マンノピラノースの有機溶媒溶液のトリフルオロメタンスルホンルエステル置換基によって前記工程(1)の前記陰イオン交換樹脂上の $[^{18}\text{F}]$  フッ化物イオンを置換し、(3) 前記工程(2)において前記陰イオン交換樹脂から捕集された流出液から有機溶媒を除去した後の残留物をハロゲン化水素の水溶液で処理し、それによって得られたテトラアセチル-2-フルオロ-2-デオキシグルコースを加水分解し、次いで(4) 前記工程(3)から得られた $[^{18}\text{F}]$  2-フルオロ-2-デオキシグルコースを回収する諸工程を含むことを特徴とする、2-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコースの製造方法。
- 前記陰イオン交換樹脂上の前記陰イオンが炭酸または重炭酸アニオンである請求の範囲第1項記載の方法。
- 前記陰イオン交換樹脂がビベリジノビリジニウム基で官能化されたポリスチレン樹脂である請求の範囲第1項記載の方法。
- $[^{18}\text{F}]$  フッ化物イオンと共に使用される前記アル

## 明 細 書

## 2-フルオロ-2-デオキシグルコースの製造方法

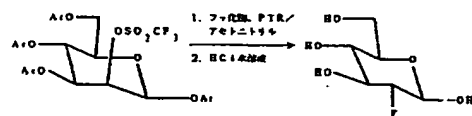
## 発明の背景

本発明は、陰イオン交換樹脂を用いた2-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコースまたは $[^{18}\text{F}]$  2FDGの製造方法に関するものである。更に詳しく言えば、本発明は $[^{18}\text{F}]$  フッ化物イオンをより効果的に捕捉するために陰イオン交換樹脂を使用する方法に関するものであって、かかる方法は炭酸または重炭酸アニオンのごとき陰イオンを有する陰イオン交換樹脂を $[^{18}\text{F}]$  フッ化物イオン含有水のアルカリ金属炭酸塩または重炭酸塩（たとえば、重炭酸ナトリウム）との水溶液で処理することを含んでいる。

本発明以前には、陽電子放射断層撮影法（PET法）用の放射性医薬品として使用される $[^{18}\text{F}]$  2FDGを製造するために各種の方法が使用されていた。かかる方法の開発および改良のためには多大の努力が行われてきた。 $[^{18}\text{F}]$  フッ化物イオンは小さい崩壊エネルギー（0.64 MeV）を有するため、PET測定に際して最高の固有分解能をもたらすと共に、109.7分という割合に好都合な半減期を有している。下記の反応式は、1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-O-トリフルオロメタンスルホンル- $\beta$ -D-マンノピラノースまたは「トリフレート（triflate）」の溶液を用いて開始される $[^{18}\text{F}]$  2FDGの好適な製造手順を示している。

カリ金属重炭酸塩が重炭酸ナトリウムである請求の範囲第1項記載の方法。

5. 前記有機溶媒がアセトニトリルである請求の範囲第1項記載の方法。



式中、Acは酢酸基、そして「PTR」は相関移動試験である。

上記の手順に従って $[^{18}\text{F}]$  2FDGを合成するための1つの方法は、ハマチャー（Hamacher）等によって示されている（ジャーナル・オブ・ニュークリアー・メディシン（Journal of Nuclear Medicine）、第27巻、235～238頁（1986年））。ハマチャー等は、 $[^{18}\text{F}]$  フッ化物用の相関移動触媒としてアミノポリエーテル（クリプトフィックス（Kryptofix）222またはK222）-炭酸カリウム錯体を使用している。 $[^{18}\text{F}]$  2FDGを製造するためのもう1つの方法は、プロダック（Produk）等によって示されている（アプライド・ラジエーション・アンド・アイソトープ（Applied Radiation and Isotopes）、第39巻第7号、699～703号（1988年））。この方法は、相関移動触媒として、ハマチャー等のアミノポリエーテル-カリウム錯体の代りに水酸化テトラブチルアンモニウムを使用するものである。プロダック等はテトラブチルアンモニウム対イオンを使用すればトリフレートが $[^{18}\text{F}]$  フッ化物イオンと反応することを開示しているが、報告された収率は12～17%である。これは、 $[^{18}\text{F}]$  2FDG

Gの商業的な自動生産のために満足すべきものと考えられるレベルよりも顕著に低い。

[ $^{18}\text{F}$ ] 2FDG合成用の相間移動試験を用いた上記の方法は、特にクリプトフィックス222が相間移動触媒として使用される場合、固有の欠点を有している。クリプトフィックスは有毒であると共に、患者への最終投与分から痕跡量の相間移動触媒を除去することは困難な場合が多い。従って、使用に先立って痕跡量の相間移動触媒を除去するために精巧な方法を使用しなければならない。それ故、かかるPTRを使用しながら自動化を実施することは一層困難となる。

[ $^{18}\text{F}$ ] 2FDGを製造するための相間移動触媒の使用に関する改良は、ジョンソン(Johson)等の米国特許第5169942号明細書中に示されている。それは重炭酸テトラアルキルアンモニウムのごとき塩性の低いPTRを使用するというものである。それでも、静置内への使用に先立って最終投与分から痕跡量のPTRをできるだけ除去することが望ましいものと判明したが、これはかかる方法の手順を複雑にする。

後記において引用されるエス・エイ・トーロングアン(S. Torongian)等の論文中に示されているごとく、[ $^{18}\text{F}$ ] フッ化物イオンを捕捉するために陰イオン交換樹脂を使用する別の[ $^{18}\text{F}$ ] 2FDG製造方法も公知である。しかしながら、かかる陰イオン交換樹脂法によって製造された[ $^{18}\text{F}$ ] 2FDGの収率はPTRを使用する方法の場合

セチル-2-フルオロ-2-デオキシグルコースを加水分解し、次いで(1)工程(1)から得られた[ $^{18}\text{F}$ ] 2-フルオロ-2-デオキシグルコースを回収する工程を含むことを特徴とする、[ $^{18}\text{F}$ ] 2-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコースの製造方法が提供される。

使用し得るイオン交換樹脂の事例としては、[ $^{18}\text{F}$ ] フッ化物イオンを捕捉するために役立つと共に、患者に注射される混合物を汚染することなしに相間移動試験として働くビベリジノビリジニウム基で官能化されたポリスチレン樹脂が挙げられる。好適な陰イオン交換樹脂は、好ましくはビリジニウム基にイオン結合された置換可能な炭酸または重炭酸アニオンを有する「ムルホランド(Mulholland)」陰イオン交換樹脂である。

陰イオン交換樹脂と[ $^{18}\text{F}$ ] フッ化物イオンとの間の初期置換反応に照しては、[ $^{18}\text{F}$ ] フッ化物イオンはアルカリ金属炭酸塩または重炭酸塩と共に水溶液として導入される。重炭酸ナトリウムが好適であるとは言え、その他のアルカリ金属炭酸塩または炭酸塩(たとえば、重炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウム)を使用することもできる。

[ $^{18}\text{F}$ ] フッ化物イオンは、上記の「発明の記述」中に示された濃度範囲内にあるアルカリ金属重炭酸塩の水溶液に添加されることが好ましい。

[ $^{18}\text{F}$ ] フッ化物イオンおよびアルカリ金属重炭酸塩または炭酸塩の水溶液を陰イオン交換樹脂に通して交換を行わせ、それによって陰イオン交換樹脂上に[ $^{18}\text{F}$ ] フッ化

## 特表平7-507813 (3)

よりも顕著に低いことが判明した。それ故、陰イオン交換樹脂を用いて[ $^{18}\text{F}$ ] フッ化物イオンをより効果的に捕捉することによって[ $^{18}\text{F}$ ] 2FDGの収率を向上させるための方法が得られれば望ましいわけである。

### 発明の概要

本発明は、炭酸または重炭酸アニオンを有する陰イオン交換樹脂を使用すれば[ $^{18}\text{F}$ ] 2FDGの収率の向上が達成されるという発見に基づいている。すなわち、[ $^{18}\text{F}$ ] フッ化物イオン含有標的水と陰イオン交換樹脂とを直接に接触させるのに先立ち、[ $^{18}\text{F}$ ] フッ化物イオン含有標的水を下記のごとき比率のアルカリ金属炭酸塩または重炭酸塩と混合すれば、[ $^{18}\text{F}$ ] 2FDGの収率の向上が達成されることが判明した。

### 発明の記述

本発明によれば、(1)請求の範囲第1項に従って製造されたシラノール非含有有機ケイ素樹脂粉末、ビニル置換メチルポリシロキサン流動体、水素化ケイ素シロキサン流動体、阻害剤および有効量の白金触媒、(2)1、3、4、6-テトラ-O-アセチル-2-O-トリフルオロメタンスルホン- $\beta$ -D-マンノピラノースの有機溶媒溶液のトリフルオロメタンスルホンエステル脱離基によって工程(1)の陰イオン交換樹脂上の[ $^{18}\text{F}$ ] フッ化物イオンを置換し、(3)工程(2)において陰イオン交換樹脂から捕集された流出液から有機溶媒を除去した後の残留物をハロゲン化水素の水溶液で処理し、それによって得られたテトラア

物イオンをより効果的に捕捉した後、陰イオン交換樹脂を無水の有機溶媒(たとえば、アセトニトリル)で処理して水を除去することができる。次いで、陰イオン交換樹脂を70~90℃に加熱した後、「トリフレート」(すなわち、1、3、4、6-テトラ-O-アセチル-2-O-トリフルオロメタンスルホン- $\beta$ -D-マンノピラノース)の有機溶媒溶液を通すことにより、トリフレートの脱離基と[ $^{18}\text{F}$ ] フッ化物イオンとの間で交換を行わせればよい。その後、追加の有機溶媒で陰イオン交換樹脂を洗うことができる。

陰イオン交換樹脂から得られた流出液から、減圧下で窒素またはヘリウムの気流中に有機溶媒が除去される。得られた残留物を酸ハロゲン化物の水溶液(たとえば、HClの2N水溶液)で処理し、そして十分な時間(たとえば、10~20分間)にわたり還流することによって[ $^{18}\text{F}$ ] 2FDGテトラアセテートが加水分解される。こうして得られた溶液がイオン交換樹脂、逆相シリカゲルおよびアルミナ-セブ・パックに通され、そして捕集びんに集められる。その後、捕集びん内の放射能を測定すると共に、TLCによって純度を評価すればよい。

当業者が本発明の実施を一層良く理解し得るようにするため、以下に実施例を示す。この実施例は例示を目的としたものであって、本発明の範囲を制限するものではない。なお、全ての部は重量部である。

### 実施例

特表平 7-507813 (4)

0.5~1.0 mCi の [ $^{18}\text{F}$ ] フッ化物を含有する受け器内のサイクロトロン標的から得られた 1.0~1.5 ml の水に 0.5~1.5  $\mu\text{mol}$  の重炭酸ナトリウムおよび 10~500  $\mu\text{l}$  の陰イオン水を添加した。こうして得られた溶液を、10~20 mg の 2% 架橋陰イオン交換樹脂を含有するカラムに通した。この陰イオン交換樹脂は、エス・エイ・トーロンギアン (S. A. Teorangián) 等 [ニュークリアー・メディシン・アンド・バイオロジー (Nucl. Med. Biol.), 第 17 巻, 273~279 頁 (1990 年)、インターナショナル・ジャーナル・オブ・ラジオーション・アプリケーションズ・アンド・インストルメンテーション (Int. J. Radiat. Appl. Instrum.), パート B] によって示されたような炭素型の「ムルホランド」陰イオン交換樹脂であった。次いで、1 ml の乾燥アセトニトリルを樹脂中を通して水を除去した。次に、陰イオン交換樹脂を 80~90°C に加熱した後、0.75 ml のアセトニトリル中に 30 mg の 1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-O-トリフルオロメタンスルホニル- $\beta$ -D-マンノピラノース (トリフレート) を含有して成る溶液を樹脂カラム中に押込んで置換を行わせた。次いで、カラムを 0.5 ml のアセトニトリルで洗った。流出液をプラスチック容器内に捕集し、そして減圧下で加熱しながらアセトニトリルを真空気流中に除去した。得られた残留物を 2 ml の 2N 塩酸で処理した後、15 分間にわたり還流することによって [ $^{18}\text{F}$ ] 2FDG テトラアセテートを加水分解した。

**表 2**

**[ $^{18}\text{F}$ ] 2FDG テトラアセテートの収率**

標的水中の0.1 μmol	カラム	95%信
NaHCO <sub>3</sub> の有無	温度	収率 標準

有	91℃	69.6%	4.7%	11
無	90℃	56.0%	11.7%	6
有	86℃	69.4%	2.5%	9
無	80℃	53.3%	9.0%	5

表 1 および 2 中の結果によって示されるごとく、本発明  
 によって得た水中に  $\text{NaHCO}_3$  を使用した場合には  $[\text{F}]$   
 2PDG および対応するテトラアセテートの収率が顕  
 著に改善された。

上記の実施例は本発明方法の実施に際して使用し得る極めて多数の実数値のほんの一部を例示するものに過ぎないのであって、本発明においてはこの実施例に先行する説明中に示された通かに広い範囲のアルカリ金属炭酸塩または重炭酸塩および条件を使用し得ることを理解すべきである。

こうして得られた溶液をイオン交換樹脂（バイオラッド [Bio-  
ladd] 社製 AG-11A8）、逆相 C18 シリカゲル（ス  
ペルコ [Supelco] 社製 SPE）およびアルミナ・セブ・パ  
ック（ウォーターズ [Waters] 社製）に通して捕集びんに集  
めた。捕集びん内の放射能を測定すると共に、TLCによ  
って純度を評価した。下記のごとき結果が得られたが、こ  
こに報告された収率は樹脂に関して補正されていない。な  
お、n は実験回数である。

表 1

**[<sup>18</sup>F] 2FDGの収率**

標的水中の0.5  $\mu\text{mol}$

$\text{NaHCO}_3$ の有無	収 率	95%信頼水準	n
有	39.5%	4.4%	1
無	35.7%	2.3%	2

【18F】2FDGテトラアセートの収率を測定した点を除き、上記の手順を繰返した。慣習水中には0.3Mの重硫酸ナトリウム溶液を使用し、またカラムは80~90℃に加熱した。下記のごとき結果が得られたが、この場合の収率は崩壊に因って補正されている。

## 國際調查報告

國際調查報告書 9. Annual applications No. <span style="float: right;">FCY108410336</span>		
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> DTICZ: <u>CONFIDENTIAL</u> US CL: <u>SECRET, RLS, IS-A</u> Authorized by International Patent Classification (IPC) or by both assigned classification and IPC		
<b>B. INDEXING STANDARDS</b> Harmonic classification system (alphanumeric system followed by classification symbols) U.S.: <u>22618.4, 15.1, 15.6</u>		
Descriptions inserted other than assigned descriptions in the stated that such documents are included in the fields assigned		
Previous data have remained during the editorial review phase of data base edit, where permissible, search review needs <u>APR</u>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category	Choice of documents, with indication, where appropriate, of the reference passages	Reference to obtain file
X	Nuc. Med. Biology, volume 17, No. 3, issued 1980 Steven A. Torongian et al. "Routine Production of 2-Deoxy-2-[118F] Fluoro-D-glucose by Direct Nucleophilic Exchange on a Quaternary 4-Aminopyridinium Resin", pages 273-279, see page 274, column 1, line 27 through column 2, line 43.	1-3 and 5
Y		4
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the annotations of Box C. <input type="checkbox"/> See parent family series.		
Additional comments of about nature of documents		
*A	References following the presentation of those which is summarized in the partial summary section	T
*B	References following the presentation of those which is summarized in the partial summary section	T
*C	Abstracts following the presentation of those which is summarized in the partial summary section	T
*D	References following the presentation of those which is summarized in the partial summary section	T
*E	References following the presentation of those which is summarized in the partial summary section	T
Date of receipt of the international search report		
Date of the international search report in <u>APRIL 1984</u>	MAY 06 1984	
Name and address of the author(s) James O. Wilson Telephone No. <u>708-208-0106</u>		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**